

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
5 février 2004 (05.02.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/011402 A3(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 409/12, A61K 31/417, A61P 25/00, C07D 409/14

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/002336

(22) Date de dépôt international : 24 juillet 2003 (24.07.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

02/09416 25 juillet 2002 (25.07.2002) FR

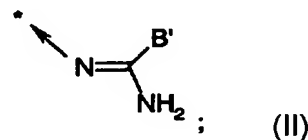
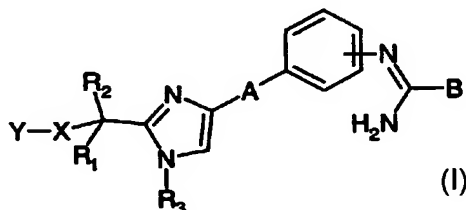
(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : SO-
CIE TE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'AP-
PLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR];
Société par Actions Simplifiée, 42, rue du Docteur Blanche,
F-75016 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BIGG,
Dennis [FR/FR]; 12, rue des Benedictines, F-91190
Gif-sur-Yvette (FR). LIBERATORE, Anne-Marie
[FR/FR]; 10, rue de la Croix Picard, F-78610 Auffargis
(FR). CHABRIER DE LASSAUNIERE, Pierre-Etienne
[FR/FR]; 134, quai Louis Blériot, F-75016 Paris (FR).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL ARYLIMIDAZOLE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC USES THEREOF

(54) Titre : DERIVES D'ARYLIMIDAZOLES ET LEUR UTILISATION EN TANT QU'INHIBITEURS DE NO SYNTHASES
ET EN TANT QUE MODULATEURS DES CANAUX SODIQUES

(57) Abstract: The invention concerns compounds of general formula (I), wherein R₁ represents H, alkyl, cycloalkyl or cycloalkylalkyl and R₂ represents H or alkyl; R₃ represents H, alkyl or aralkyl; X represents a bond or a linear or branched alkylene radical (II); Y represents H, cycloalkyl, OR₁₄, SR₁₅, NR₄R₅ or A represents a bond or phenyl; B and B' are independently selected among alkyl, NR₆R₇, SR₈ and carbocyclic aryl or heterocyclic aryl radicals with five or six members optionally substituted; R₄ represents H, alkyl, aryl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aralkyl, -C(O)R₉, -C(O)OR₉, -C(O)NHR₉ or -SO₂R₉, or further aryl or aralkyl whereof the aromatic ring is optionally substituted and R₅ represents in particular H or alkyl, or further R₄ and R₅ form with the nitrogen atom bearing them a non-aromatic heterocycle of five to seven members optionally substituted; R₆ represents (in particular) H or alkyl and R₇ represents (in particular) H or alkyl; R₈ represents an alkyl radical optionally substituted; R₉ represents alkyl, haloalkyl, cycloalkyl or cycloalkylalkyl, or further one of the aralkyl or aryl or heteroaryl radicals optionally substituted; R₁₄ and R₁₅ independently represent (in particular) alkyl, phenyl or aralkyl. The compounds of general formula (I) can be used as NO synthase inhibitors and as modulators of sodium channels (for treating pains, multiple sclerosis, the central nervous system or the peripheral nervous system and the like).

(57) Abrégé : L'invention concerne les composés de formule générale (I) dans laquelle R₁ représente H, alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle et R₂ représente H ou alkyle; R₃ représente H, alkyle ou aralkyle; X représente une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié (II); Y représente H, cycloalkyle, OR₁₄, SR₁₅, NR₄R₅ ou A représente une liaison ou phényle; B et B' sont choisis indépendamment parmi alkyle, NR₆R₇, SR₈ et des radicaux aryle carbocyclique ou aryle hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitués; R₄ représente H, alkyle, aryle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aralkyle, -C(O)R₉, -C(O)OR₉, -C(O)NHR₉ ou -SO₂R₉, ou encore aryle ou aralkyle dont le noyau aromatique est éventuellement substitué et R₅ représente notamment H ou alkyle, ou encore R₄ et R₅ forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle non aromatique de cinq à sept chaînons éventuellement substitué; R₆ représente (notamment) H ou alkyle et R₇ représente (notamment) H ou alkyle; R₈ représente un radical alkyle éventuellement substitué; R₉

[Suite sur la page suivante]



(74) Mandataire : **BOURGOUIN, André**; Beaufour Ipsen - S.C.R.A.S., Direction de la Propriété Industrielle, 24, rue Erlanger, F-75781 Paris Cedex 16 (FR).

FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet curasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale:

29 avril 2004

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

représente alkyle, haloalkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, ou encore l'un des radicaux aralkyle ou aryle ou hétéroaryle éventuellement substitués; R₁₄ et R₁₅ représentent (notamment) indépendamment alkyle, phényle ou aralkyle. Les composés de formule générale (I) peuvent être utilisés en tant qu'inhibiteurs de NO synthases (NOS) et en tant que modulateurs des canaux sodiques (traitement des douleurs, de la sclérose en plaques, des troubles du SNC ou du SNP, etc.).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT 03/02336

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D409/12 A61K31/417 A61P25/00 C07D409/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 26656 A (S.C.R.A.S.) 19 April 2001 (2001-04-19) cited in the application claim 1	1,7
A	WO 98 58934 A (S.C.R.A.S.) 30 December 1998 (1998-12-30) page 1; claim 1	1,7

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 March 2004

Date of mailing of the international search report

19/03/2004

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/03/02336

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0126656	A	19-04-2001	FR 2799461 A1	13-04-2001
			FR 2812546 A1	08-02-2002
			AU 7796500 A	23-04-2001
			BR 0014649 A	18-06-2002
			CA 2388505 A1	19-04-2001
			CN 1391474 T	15-01-2003
			CZ 20021292 A3	16-10-2002
			EP 1223933 A2	24-07-2002
			EP 1228760 A2	07-08-2002
			WO 0126656 A2	19-04-2001
			HU 0203841 A2	28-05-2003
			JP 2003511416 T	25-03-2003
			NO 20021689 A	30-05-2002
WO 9858934	A	30-12-1998	FR 2764889 A1	24-12-1998
			AU 737964 B2	06-09-2001
			AU 8218998 A	04-01-1999
			BR 9810197 A	08-08-2000
			CN 1264385 T	23-08-2000
			EP 0991654 A1	12-04-2000
			WO 9858934 A1	30-12-1998
			HU 0002425 A2	28-11-2001
			JP 2002507965 T	12-03-2002
			NO 996208 A	15-02-2000
			NZ 501656 A	21-12-2001
			PL 337499 A1	28-08-2000
			RU 2202543 C2	20-04-2003
			SK 179699 A3	16-05-2000
			TR 9903175 T2	21-04-2000
			TW 422842 B	21-02-2001
			US 2003078420 A1	24-04-2003
			US 6335445 B1	01-01-2002
			US 2002007062 A1	17-01-2002
			US 2002045753 A1	18-04-2002
			US 2002042511 A1	11-04-2002
			ZA 9805392 A	20-01-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT 03/02336

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D409/12 A61K31/417 A61P25/00 C07D409/14

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 01 26656 A (S.C.R.A.S.) 19 avril 2001 (2001-04-19) cité dans la demande revendication 1	1,7
A	WO 98 58934 A (S.C.R.A.S.) 30 décembre 1998 (1998-12-30) page 1; revendication 1	1,7

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

4 mars 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19/03/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Bijlen, H

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux familles de brevets

Demande internationale No

PCT 03/02336

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0126656	A	19-04-2001	FR 2799461 A1	13-04-2001
			FR 2812546 A1	08-02-2002
			AU 7796500 A	23-04-2001
			BR 0014649 A	18-06-2002
			CA 2388505 A1	19-04-2001
			CN 1391474 T	15-01-2003
			CZ 20021292 A3	16-10-2002
			EP 1223933 A2	24-07-2002
			EP 1228760 A2	07-08-2002
			WO 0126656 A2	19-04-2001
			HU 0203841 A2	28-05-2003
			JP 2003511416 T	25-03-2003
			NO 20021689 A	30-05-2002
WO 9858934	A	30-12-1998	FR 2764889 A1	24-12-1998
			AU 737964 B2	06-09-2001
			AU 8218998 A	04-01-1999
			BR 9810197 A	08-08-2000
			CN 1264385 T	23-08-2000
			EP 0991654 A1	12-04-2000
			WO 9858934 A1	30-12-1998
			HU 0002425 A2	28-11-2001
			JP 2002507965 T	12-03-2002
			NO 996208 A	15-02-2000
			NZ 501656 A	21-12-2001
			PL 337499 A1	28-08-2000
			RU 2202543 C2	20-04-2003
			SK 179699 A3	16-05-2000
			TR 9903175 T2	21-04-2000
			TW 422842 B	21-02-2001
			US 2003078420 A1	24-04-2003
			US 6335445 B1	01-01-2002
			US 2002007062 A1	17-01-2002
			US 2002045753 A1	18-04-2002
			US 2002042511 A1	11-04-2002
			ZA 9805392 A	20-01-1999